

Corr. TO US 2005/0255149 A1

JP 2004 51487 A 2004.2.19

P.9

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-51487

(P2004-51487A)

(43) 公開日 平成16年2月19日(2004.2.19)

(51) Int. Cl.⁷

F1

テーマコード (参考)

A61K 47/34

A61K 47/34

4C076

A61K 9/06

A61K 9/06

A61K 9/08

A61K 9/08

A61K 9/12

A61K 9/12

A61K 9/70

A61K 9/70

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-206565 (P2002-206565)

(22) 出願日 平成14年7月16日 (2002.7.16)

(71) 出願人 000102496

エスエス製薬株式会社

東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号

(74) 代理人 100086324

弁理士 小野 信夫

(72) 発明者 鳴井 隆

千葉県佐倉市大崎台4-12-4

(72) 発明者 大道 克裕

埼玉県さいたま市西堀4-1-1-406

(72) 発明者 岡田 実

千葉県印西市木下東4-7-20

(72) 発明者 倉住 敏明

千葉県成田市玉造7-15-57

Fターム (参考) 4C076 AA06 AA09 AA11 AA24 AA71

AA72 BB31 CC11 DD38 DD39

DD46 FF31 FF34 FF68

(54) 【発明の名称】 経皮吸収製剤

(57) 【要約】

【課題】単に経皮吸収促進効果を示すだけでなく、比較的親油性の高い薬剤で経皮吸収性が良好でなかったものにも優れた皮膚透過性を示し、使用感に優れ、安全で安定な経皮吸収促進組成物およびこれと薬剤とを含有する経皮吸収製剤を提供すること。

【解決手段】次の成分(a)、(b)および(c)を含有することを特徴とする経皮吸収促進組成物および次の成分(a)、(b)、(c)および(d)を含有することを特徴とする経皮吸収製剤。

(a) フロピレングリコール

(b) ポリオール脂肪酸エステル

(c) ラウロマクロゴール

(d) 薬剤

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の成分(a)、(b)および(c)を含有することを特徴とする経皮吸収促進組成物。

(a) プロピレングリコール

(b) ポリオール脂肪酸エステル

(c) ラウロマクロゴール

【請求項2】

成分(b)および(c)が、成分(a)と相溶性のあるものである請求項第1項記載の経皮吸収促進組成物。

【請求項3】

成分(a)、(b)および(c)の含有割合が、重量比で成分(a)1に対して、成分(b)および(c)の合計が0.01～99であり、成分(b)および(c)の配合割合が、重量比で成分(b)1に対して、成分(c)が0.1～10である請求項第1項または第2項記載の経皮吸収促進組成物。

【請求項4】

次の成分(a)、(b)、(c)および(d)を含有することを特徴とする経皮吸収剤。

(a) プロピレングリコール

(b) ポリオール脂肪酸エステル

(c) ラウロマクロゴール

(d) 薬剤

【請求項5】

成分(d)の薬剤が、比較的親油性の高い薬剤である請求項第4項記載の経皮吸収剤。

【請求項6】

剤型が、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ゲル状クリーム剤、液剤、ローション剤、エアソール剤、リニメント剤、フラスター剤、パップ剤、リザーバー型パッチである請求項第4項または第5項記載の経皮吸収剤。

【請求項7】

基本的に成分(a)～(d)より構成される、均一液状の液剤。

【請求項8】

成分(a)～(d)と、油性基剤よりなる油性軟膏剤または油性クリーム剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な経皮吸収促進組成物および経皮吸収剤に関し、更に詳細には、比較的親油性の高い生理活性を有する物質（薬剤）の経皮吸収を促進させる経皮吸収促進組成物およびこれと薬剤とを含有する経皮吸収剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

一般に、薬剤を投与する方法としては、経口的な投与、経皮的な投与、注射による投与等が挙げられる。経口的に薬剤を投与する場合には、薬剤によっては肝臓における初回通過効果により生体内利用能が低くなったり、消化管に対する副作用が生じる等の問題が生じる場合がある。また、患者の病態によっては経口的に薬剤を投与することが困難な場合もある。一方、注射による投与は、患者に苦痛を与えることがあり、また、投与を受けるには基本的には医療機関出向く必要があると共に用いる注射器の取り扱いも煩雑であるという問題がある。そこで、これらの投与法に代え、投薬の簡便性等の利点から薬剤を経皮的に投与することが注目されてきている。

【0003】

しかし、薬剤を経皮的に投与する場合は、皮膚表面の角質層が薬剤吸収に対するバリアー機能を持ったため透過性が低いという基本的な問題がある。特に、薬剤の分子量が大きいも

10

20

30

40

50

のや、薬剤の水溶性が高いものは、皮膚への透過性が低下すると言われている。

【0004】

上記の理由から、薬剤を効果的に経皮吸収させるには、何らかの方法で薬剤の経皮吸収性を促進させることが必要不可欠であるとされており、この問題を解決するために、エイソソ（Azone：1-ドデシルアサシクロヘプタン-2-オン）、メントール、ピロリドンやテルペン類を、単独もしくは組み合わせて経皮吸収促進剤とすることが検討されている。

【0005】

しかしながら、上記のような経皮吸収促進剤は、その効果は未だ十分でなく、必ずしも全ての薬剤に経皮吸収促進効果を示すものではなかった。また、経皮吸収促進効果を示しても、製剤化した際に不快なおいやべたつきがあったり、使用感が劣っていたり、皮膚への刺激が強かったりするものが多かった。更に、経皮吸収促進剤自体の安定性が悪かったり、薬剤の安定性を損ねたりする場合もあった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記した問題の解決を目的とするものであり、単に経皮吸収促進効果を示すだけでなく、比較的親油性の高い薬剤で経皮吸収性が良好でなかったものにも優れた皮膚透過性を示し、使用感に優れ、安全で安定な経皮吸収促進組成物およびこれと薬剤とを含有する経皮吸収製剤を提供することを課題とするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、前記課題を解決するため、鋭意研究を重ねた結果、フロビレングリコール、ポリオール脂肪酸エステルおよびラウロマクロゴールを含有する経皮吸収促進組成物が薬剤の皮膚透過性を著しく増大させることを見出した。また、この経皮吸収促進組成物に薬剤を配合した経皮吸収製剤は、薬剤の経皮吸収性が極めて優れ、安定性・使用感に優れ、且つ皮膚への刺激が少ないことを見出し、本発明を完成した。

【0008】

すなわち、本発明は次の成分（a）、（b）および（c）を含有することを特徴とする経皮吸収促進組成物を提供するものである。

（a）フロビレングリコール

（b）ポリオール脂肪酸エステル

（c）ラウロマクロゴール

【0009】

また、本発明は次の成分（a）、（b）、（c）および（d）を含有することを特徴とする経皮吸収製剤を提供するものである。

（a）フロビレングリコール

（b）ポリオール脂肪酸エステル

（c）ラウロマクロゴール

（d）薬剤

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明の経皮吸収促進組成物（以下、単に「本発明組成物」という）において、成分（a）として使用されるフロビレングリコールは、通常、本発明組成物の1～99質量%、好ましくは4～95質量%、更に好ましくは、10～90質量%（以下、単に「%」という）の範囲で配合する。

【0011】

また、本発明組成物の成分（b）である、ポリオール脂肪酸エステルは、ポリオールと脂肪酸のエステルであり、モノエステルであってもジエステルであっても良い。このポリオール脂肪酸エステルを構成するポリオールとしては、エチレングリコール、フロビレングリコール、ブチレングリコール、グリセリン、ソルビタン、テトラグリセリン等が挙げら

10

20

30

40

50

れ、また、脂肪酸としては、カプリル酸、カプリン酸、オクタン酸、イソオクタン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸等の飽和脂肪酸が挙げられる。このポリオール脂肪酸の具体例としては、モノカプリル酸エチレングリコール、モノイソオクタン酸エチレングリコール、モノカプリル酸フロビレングリコール、ジカプリル酸フロビレングリコール、ジカプリン酸フロビレングリコール、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリル酸ソルビタン、モノカプリル酸テトラグリセリンなどを挙げることであり、これらは、単独あるいは2種以上を混合して用いても良い。

【0012】

この成分(b)は、上記した成分(a)のフロビレングリコールと相溶性があるものが好ましく、例えば、モノカプリル酸エチレングリコール、モノイソオクタン酸エチレングリコール等が好ましいものとして挙げられ、特に好適な例としては、モノカプリル酸フロビレングリコールが挙げられる。

10

【0013】

更に、本発明組成物の成分(c)である、ラウロマクロゴールも成分(a)のフロビレングリコールと相溶性のあるものが好ましい。このものは、特に限定されるものではないが、酸化エチレン付加モル数2~25、好ましくは2~9のラウリルエーテルである。

【0014】

本発明組成物の成分(a)、(b)および(c)の含有割合は、重量比で成分(a)1に対して、成分(b)および成分(c)の合計が0.01~99であり、好ましくは0.05~25、更に好ましくは0.1~9であり、成分(b)および成分(c)の配合割合は、重量比で成分(b)1に対して、成分(c)が0.1~10であり、好ましくは0.25~4、更に好ましくは0.5~2である。

20

【0015】

本発明組成物は、常法に従い、上記成分(a)、(b)および(c)を十分に混合、均一化することにより製造され、これに薬剤を配合することにより、優れた経皮吸収特性を得ることができる。

【0016】

一方、本発明の経皮吸収剤(以下、単に「本発明剤」という)は、上記成分(a)、(b)および(c)と共に成分(d)として薬剤を配合することにより調製される。

【0017】

本発明剤で、成分(d)として用いられる薬剤は、本発明組成物と併用することにより経皮吸収促進作用が見られるものであれば特に限定されないが、比較的親油性の高い薬剤が好ましい。ここでいう、比較的親油性が高い薬剤とは、製剤中に配合した薬剤量の一部または全部が成分(a)のフロビレングリコールに溶解するような薬剤であり、従来公知の薬剤あるいは新たに合成・半合成・抽出した薬剤の中から適宜選択して用いることができる。

30

【0018】

このような薬剤としては、例えばフレドニゾン、ヒドロコルチゾン等のステロイド系抗炎症剤、インドメタシン、ジクロフェナク等の非ステロイド系抗炎症剤およびそのエステル誘導体、ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤、塩酸イソフレナリン等の中枢神経作用薬、エストラジオール等のホルモン剤、フロセミド等の降圧剤、ジギトキシン等の強心剤、リン酸ジソピラミド等の抗不整脈用剤、塩酸トラソリン等の冠血管拡張剤、リドカイン等の局所麻酔剤、アセトアミノフェン等の鎮痛剤、塩化スキサメトニウム等の筋弛緩剤、クロトリマゾール等の抗真菌剤、フルオロウラシル等の抗悪性腫瘍剤、塩酸タムスロシン等の排尿障害剤、ジアゼパム等の抗てんかん剤、メシル酸プロモクリフチン等の抗パーキンソン病剤、ニコチン等の禁煙補助剤、更にはビタミン類、フロスタグランジン類等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0019】

本発明剤の成分(d)の配合量は、薬剤の種類、剤形などによって異なるが、本発明剤に対し、通常0.01~10%の範囲にあり、好ましくは0.05~5%、更に好まし

50

くは0.1～3%の範囲である。

【0020】

本発明製剤を調製するにあたり、薬剤に対する本発明組成物の配合量は、薬剤の種類、製剤への薬剤の配合量や製剤の剤形等によって異なるが、本発明製剤に対し、1～99.9%、好ましくは2～99.9%、更に好ましくは5～99%の範囲である。

【0021】

また、本発明製剤の剤形は、特に限定されず、薬剤を皮膚から吸収させる種々の剤型とすることができる。このような剤形の具体例としては、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ゲル状クリーム剤、液剤、ローション剤、エアゾール剤、リニメント剤、プラスター剤、パップ剤、リザーバー型パッチ等が挙げられる。

【0022】

本発明製剤は、常法により上記成分(a)～(d)に、製造する剤型に必要な製剤成分、すなわち基剤、補助剤、添加剤などを必要に応じて組み合わせることにより製造することができる。

【0023】

例えば、軟膏剤を製造する場合には、上記成分(a)～(d)の他、ワセリン、マクロゴール等の軟膏基剤、パラフィン、軽質無水ケイ酸、界面活性剤等の補助剤、ジブチルヒドロキシトルエン、エデト酸ナトリウム等の安定剤、および必要に応じてPH調整剤等を含ませしめれば良い。

【0024】

また、ゲル剤を製造する場合には、上記成分(a)～(d)の他、エチルアルコール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール、精製水、カルボキシビニル重合体、エチルセルロース等のゲル化剤、トリエタノールアミン等の中和剤等を含ませしめれば良く、クリーム剤の場合には、上記成分(a)～(d)に、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル等の高級脂肪酸エステル、流動パラフィン等の炭化水素類、精製水、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類等の乳化剤等を含ませしめれば良い。

【0025】

更に、ゲル状クリーム剤の場合には、上記成分(a)～(d)に、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル等の高級脂肪酸エステル、流動パラフィン等の炭化水素類、精製水、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類等の乳化剤、カルボキシビニル重合体等のゲル化剤とジイソプロパノールアミン等の中和剤等を含ませしめれば良く、液剤の場合には、上記成分(a)～(d)に、液状高級脂肪酸、植物油等を含ませしめれば良い。

【0026】

更にまた、ローション剤の場合には、上記成分(a)～(d)を、エチルアルコール、イソプロピルアルコール等の低級アルコールおよび/または精製水に溶解、乳化または懸濁させれば良く、また、リニメント剤の場合、上記成分(a)～(d)と、低級アルコール、脂肪油等を組み合わせれば良い。

【0027】

一方、エアゾール剤の場合には、例えば、上記液剤、ローション剤あるいはリニメント剤と液化石油ガス等の噴射剤をエアゾール容器に充填することにより製造することができる。また、プラスター剤の場合、エチレン酢酸ビニル系粘着剤、スチレン-イソプレン、スチレンブロッコ共重合体等の基剤中に上記成分(a)～(d)を含ませしめることにより、パップ剤の場合は、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸ナトリウム等で形成する膏体中に上記成分(a)～(d)を含ませることにより製造することができる。更にまた、リザーバー型パッチの場合は、低級アルコール、精製水、水溶性高分子、脂肪族アルコール、パラフィン類、シリコン類等で構成される薬剤貯蔵層に、上記成分(a)～(d)を配合することにより製造することができる。

【0028】

本発明製剤の好ましい態様の一例としては、基本的に成分(a)～(d)より構成される、均一な溶液状の製剤が挙げられる。また、本発明製剤の好ましい態様の別の例としては

10

20

30

40

50

、成分 (a) ~ (d) と、油性基剤とからなる油性軟膏剤ないしクリーム剤が挙げられる。

【0029】

【作用】

本発明組成物が経皮吸収を促進させる作用機構の詳細は解明されていないが、ポリオール脂肪酸エステルあるいはラウロマクロゴールが皮膚角質層のバリアー能を低下させ、それ自身が皮膚角質層へ分配して角質層脂質と相互作用する際、フロビレングリコールに溶解した薬剤も一緒に作用し、相乗的に促進効果が得られたのではないかと推定される。

【0030】

【実施例】

以下、本発明を実施例を用いて更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら制約されるものではない。

【0031】

実施例 1

モノカプリル酸フロビレングリコール、ポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテルおよびフロビレングリコールを、それらの重量比で 1 : 1 : 8 となるよう混合し、経皮吸収促進組成物とした。この経皮吸収促進組成物 99 重量部に対し、塩酸ロペラミド 1 重量部を溶解し、均一な溶液とした。

【0032】

比較例 1

フロビレングリコール 99 重量部に塩酸ロペラミド 1 重量部を溶解し、均一な溶液とした。

【0033】

比較例 2

モノカプリル酸フロビレングリコールとフロビレングリコールを、それらの重量比で 1 : 9 に混合し、経皮吸収促進組成物とした。この経皮吸収促進組成物 99 重量部に対し、塩酸ロペラミド 1 重量部を溶解し、均一な溶液とした。

【0034】

比較例 3

ポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテルとフロビレングリコールを、それらの重量比で 1 : 9 に混合し、経皮吸収促進組成物とした。この経皮吸収促進組成物 99 重量部に対し、塩酸ロペラミド 1 重量部を溶解し、均一な溶液とした。

【0035】

試験例 1

皮膚透過試験 (1) :

HWY/SIC 系雄性ラット (9 週齢) の背部から採取した皮膚を、37℃の水を循環させたフランツ型拡散セル (適用面積 : 2.88 cm²) に装着し、レシーバー (真皮) 側に生理食塩水 17 ml を入れ、マグネチックスターラーにより攪拌しておいた。ドナー (角質層) 側に実施例 1 および比較例 1 ~ 3 の液をそれぞれ 28 μl 適用した。レシーバー中の溶液を経時的に採取して、その中の塩酸ロペラミド濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、ラット皮膚を透過した塩酸ロペラミドの量を求めた。

【0036】

実施例 1 および比較例 1 ~ 3 の各液からラット皮膚を透過した塩酸ロペラミドの累積量と時間との関係を図 1 に示す。図 1 から明らかなように、フロビレングリコール、モノカプリル酸フロビレングリコールおよびポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテルを含有する実施例 1 は、フロビレングリコールのみの比較例 1、フロビレングリコールとモノカプリル酸フロビレングリコールを含有する比較例 2、フロビレングリコールとポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテルを含有する比較例 3 のいずれよりも高い皮膚透過性が認められた。

【0037】

10

20

30

40

50

実施例 2

リドカイン 1 重量部をフロビレングリコール 10 重量部に溶解し、次いでこれにモノカプリル酸フロビレングリコール 4 重量部、ポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテル 4 重量部、ソルビタンセスキオレエート 5 重量部、パラフィン 4 重量部を加えて溶解し、更に軽質無水ケイ酸 1.5 重量部、白色ワセリン 70.5 重量部を加えて軟膏を調製した。

【0038】

比較例 4

リドカイン 1 重量部をフロビレングリコール 10 重量部に溶解し、次いでこれにソルビタンセスキオレエート 4 重量部、パラフィン 3 重量部を加えて溶解し、更に白色ワセリン 82 重量部を加えて軟膏を調製した。

【0039】

比較例 5

リドカイン 1 重量部をフロビレングリコール 10 重量部に溶解し、次いでこれにモノカプリル酸フロビレングリコール 3.5 重量部、ソルビタンセスキオレエート 4 重量部、パラフィン 3 重量部を加えて溶解し、更に白色ワセリン 78.5 重量部を加えて軟膏を調製した。

【0040】

比較例 6

リドカイン 1 重量部をフロビレングリコール 10 重量部に溶解し、次いでこれにポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテル 4 重量部、ソルビタンセスキオレエート 4 重量部、パラフィン 3 重量部を加えて溶解し、更に白色ワセリン 78 重量部を加えて軟膏を調製した。

【0041】

試験例 2

皮膚透過試験 (2) :

HWY/SIC 系雄性ラット (9 週齢) の背部から採取した皮膚を、37℃の水を循環させたフランツ型拡散セル (適用面積: 2.88 cm^2) に装着し、レシーバー (真皮) 側に生理食塩水 7 ml を入れ、マグネチックスターラーにより攪拌しておいた。ドナー (角質層) 側に実施例 2 および比較例 4~6 の軟膏をそれぞれ 28 mg 適用した。レシーバー中の溶液を経時的に採取して、その中のリドカイン濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、ラット皮膚を透過したリドカインの量を求めた。

【0042】

実施例 2 および比較例 4~6 の各軟膏からラット皮膚を透過した薬剤の累積量と時間との関係を図 2 に示す。図 2 から明らかなように、フロビレングリコール、モノカプリル酸フロビレングリコールおよびポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテルを含有する実施例 2 は、フロビレングリコールのみの比較例 4、フロビレングリコールとモノカプリル酸フロビレングリコールを含有する比較例 5、フロビレングリコールとポリオキシエチレン (2) ラウリルエーテルを含有する比較例 6 のいずれよりも高い皮膚透過性が認められた。

【図面の簡単な説明】

【図 1】図 1 は、実施例 1 および比較例 1~8 の各液からラット皮膚を透過した塩酸ロベラミドの累積量と時間との関係を示す図面である。

【図 2】図 2 は、実施例 2 および比較例 4~6 の各軟膏からラット皮膚を透過した薬剤の累積量と時間との関係を示す図面である。

以上

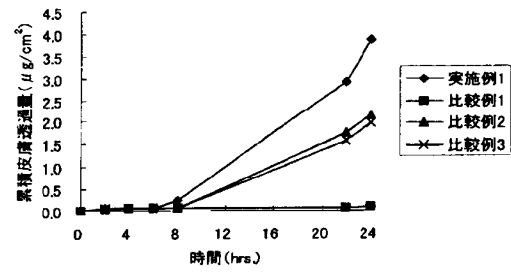
10

20

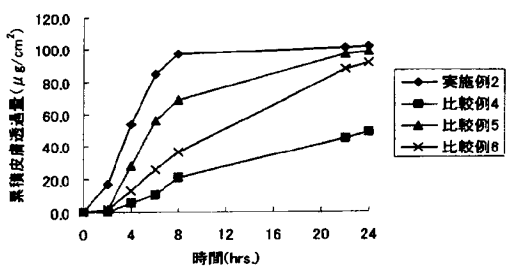
30

40

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/14

F I

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/14

テーマコード (参考)